

ANNEE 1963

THÈSE

N° 814

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D' UNIVERSITE

par

Nasser MALEKNIA

né le 27 Août 1931 à Téhéran

Présentée et soutenue publiquement le :

RECHERCHE DE DEFICIT EN
GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE
A PROPOS DE 170 DOSAGES.

Président : Mr. G. SCHAPIRA, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1963

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D' UNIVERSITE

par

Nasser MALEKNIA

né le 27 Août 1931 à Téhéran

Présentée et soutenue publiquement le :

RECHERCHE DE DEFICIT EN
GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE
A PROPOS DE 170 DOSAGES.

Président : Mr. G. SCHAPIRA, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H.)
	{ LHERMITTE (F.)
	{ PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BAGLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRIGAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	GIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)		
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUMAMEL (G.)	Pathologie médicale	
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)		
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.) PERTUISSET (B.)		
Neuro-chirurgie	LAPRESLE (J.)		
Neurologie	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)	Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phthisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	{ BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine		
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon père

Avec ma profonde reconnaissance

A ma femme

En témoignage de mon affection.

A mes enfants, Kaveh et Pouneh

A mes frères et soeurs

A tous les miens

A mes amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152023_0008

A Monsieur le Professeur Georges Schapira

Qui nous a accueilli avec tant de bien-
veillance dans son laboratoire et nous
a fait l'honneur de présider notre thèse.

En témoignage de notre respectueuse admi-
ration et de notre grande reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-Claude Dreyfus

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et dont la haute compétence nous
a guidé dans notre travail.

En témoignage de toute notre respectueuse
gratitude.

A mon Maître le Docteur Bensaude

Avec ma profonde reconnaissance pour ses
précieux conseils et le témoignage de
mon respectueux hommage.

A Monsieur le Docteur Jean Demes

Qui nous a fait bénéficié de ses vastes
connaissances.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jacques Kruh

Dont les conseils nous ont été si précieux

A Monsieur le Professeur Agrégé Prudent Padieu

Qui a accueilli avec bienveillance nos
début maladroits et nous a sans cesse
aidé et encouragé.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean Rosa

Qui a corrigé nos erreurs et éduqué notre
ignorance avec la patience la plus extrême

A Madame le Docteur Fanny Schapira

Dont nous avons tant apprécié la bienveil-
lante sympathie.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre profon-
de gratitude.

A nos amis de laboratoire :

Renée Gerday

Jean-Claude Kaplan

Dominique Labie

Lise Marcaud

Raymond Saddi

Qui nous ont si amicalement soutenu et
dont la sympathie nous est si précieuse

A tout le personnel du laboratoire.

Qui nous est toujours venu en aide avec
complaisance et amabilité.

A Messieurs les Docteurs Aurenche, Cholot, Dupoux, Laschaux,
Verges.

Avec mes sentiments respectueux.

A Monsieur le Directeur de l'hôpital du Raincy

Pour sa bienveillance.

Aux Religieuses de la Communauté, en particulier à Soeur
Mauricienne.

En remerciement pour leur aide précieuse
de chaque jour.

A tout le personnel.

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III - METABOLISME GLUCIDIQUE DES HEMATIES

IV - ETUDES DES TYPES DE GLUCOSE-6-PHOSPHATE-DES-
HYDROGENASE

V - ASPECT CLINIQUE

VI - SYSTEME DE TEST

VII - TRAVAUX PERSONNELS.

INTRODUCTION

Depuis dix ans, la notion de terrain a pour la première fois reçu une signification biochimique. Cette révolution s'est accomplie lorsque l'on a découvert que les accidents hémolytiques provoqués par la prise de médicaments, comme la primaquine, ne survenaient que chez des sujets présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase (G-6-P-D-H) dans leurs hématies. Ces travaux, dûs avant tout à Carson, Beutler, Marks, se sont multipliés et nous possédons aujourd'hui un inventaire de la localisation de la tare dans le monde, de ses modalités de transmission génétique, et, du point de vue pratique, des précautions qu'impose ce déficit à celui qui en est porteur.

Cependant, il n'existe, à notre connaissance, aucun travail personnel français sur le déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase, malgré le bon travail d'ensemble de Ducas. Nous voulons donc rapporter ici, après une revue générale des connaissances sur la question, le résultat de 170 dosages effectués depuis trois ans.

HISTORIQUE

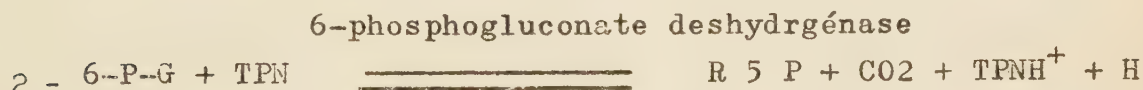
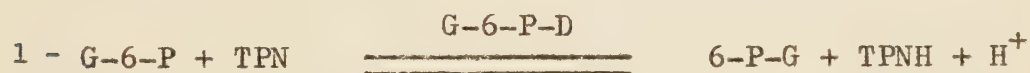
Le déficit en G-6-P-D des hématies est une tare commune aux deux sexes, qui englobe environ cent millions de sujets dans le monde entier. La découverte de la tare par des chercheurs de l'Université de Chicago a conduit à une série de recherches d'une grande importance, concernant la pathologie, la biochimie, la génétique et l'anthropologie. Rapidement, un grand nombre de découvertes ont été faites en quelques années.

De nombreux problèmes concernant le déficit en G-6-P-D sont semblables à ceux posés par les hémoglobines anormales. Mais des études biochimiques faites sur la nature d'un enzyme déficitaire sont plus difficiles à réaliser qu'une étude faite sur une protéine abondante et bien caractérisée comme l'est l'hémoglobine. Le problème de la lésion principale demeure comme dans le cas des hémoglobines anormales, une grande variété de mutations ont été découvertes. Dans tous ces cas le point commun est une diminution d'activité de la G-6-P-D des hématies. La découverte du déficit en G6 P-D a expliqué l'étiologie de certaines anémies hémolytiques, comme l'ictère du nouveau-né sans incompatibilité de groupes sanguins ou de facteur Rh, l'anémie hémolytique causée par certains médicaments certains aliments (favisme), et certains types d'anémies hémolytiques familiales non sphérocytaires. Enfin la fréquence élevée de

la tare est expliquée par le fait que cette tare confère une protection contre le plasmodium.

METABOLISME GLUCIDIQUE DE L'HEMATIE

L'hématie transforme le glucose circulant en Glucos-6-phosphate et l'utilise de deux manières et dans deux buts différents : en anaérobiose par la voie d'Embden Meyerhof, qui lui procure les neuf dixième de l'énergie dont elle a besoin ; en aérobiose, par la voie des pentoses de Horecker, qui lui fournit le reste de l'énergie, et qui surtout lui procure du triphosphopyridine-nucléotide réduit (TPNH) dont nous verrons plus loin l'importance. La seule source de TPNH dans l'hématie réside dans les deux premières réactions de la voie des pentoses.



G-6-P = glucose 6 phosphate

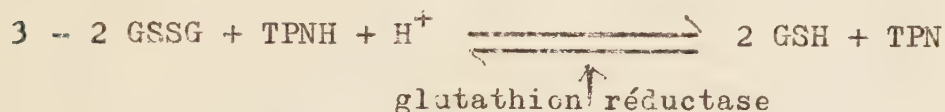
TPN = triphosphopyridine-nucléotide

TPNH = triphosphopyridine nucléotide réduit

6-P-G = 6 phosphogluconate

R 5 P = Ribose 5 phosphate.

Le TPNH intervient notamment dans le métabolisme du glutathion.



Le métabolisme du glutathion étant anormal dans l'hématie "sensible", Carson (49) rechercha si ce n'était pas là la conséquence d'un déficit en TPNH et donc en enzyme de la voie des pentoses. Il imagina de doser le GSH produit par la réduction d'une quantité donnée de GSSG, cette réaction étant faite avec le TPNH produit soit par la réaction I soit par la réaction II. Les constituants de ces réactions étaient en quantité connue, sauf les enzymes qui étaient apportés par des hémolysats de sujets sensibles à la primaquine. Le taux de GSH produit en utilisant comme source de TPNH la réaction I fut très inférieur à celui obtenu avec la réaction II, ce qui permis de conclure à un déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase dans les hémolysats de sujets sensibles à la primaquine.

Le déficit enzymatique est plus ou moins important ; il est possible, comme avec le test de stabilité du GSH, de classer les sujets en hypersensibles (avec déficit pouvant être total), intermédiaires et normaux.

BIOCHIMIE GENETIQUE ET HETEROGENEITE

L'aspect biochimique du métabolisme des glucides des hématies avec déficit en G-6-P-D a été discuté par Lohr et Waller (1961) et par Carson (1960). La G-6-P-D catalyse la première étape du "shunt" des pentoses phosphates dans le métabolisme des glucides. Le triphosphopyridine-nucléotide (TPNH) réduit est régénéré par cette réaction. Une altération métabolique par déficit en G-6-P-D des hématies peut-être expliquée par un arrêt de régénération de la fonction normale de la chaîne métabolique.

L'activité du G-6-P-D diminue avec le vieillissement des hématies, qu'il s'agisse de cellules normales ou déficitaires. Toutes les altérations biochimiques deviennent plus intenses dans la population d'hématies la plus âgée. L'hémolyse survient en cas de déficit en G-6-P-D des globules rouges. Le G-6-P-D des hématies est un enzyme complexe qui peut exister sous trois formes (Kirkman 1962, Kirkman et Hendrickson 1962) :

- un monomère inactif libre du TPN,
- un dimère partiellement actif libre du TPN, et
- un dimère entièrement actif avec du TPN lié.

L'existence de multiples formes moléculaires a été démontrée par des techniques électrophorétiques (Boyer, Porter et Meilbacher 1962). Cinq aspects électrophorétiques, au moins, ont été identifiés dans les hémolysats déficitaires en G-6-P-D.

A - LES DEFICIT EN G-6-P-D TYPE "SUJET NOIR"

Les sujets touchés par l'affection ont 10 à 15 % d'activité enzymatique en G-6-P-D dans leurs hématies. Le déficit en enzyme est aussi important dans les plaquettes (Warzel, Mc Creary, Baker et Gumerman 1961) et le cristallin (Zinkham 1960

Il n'y a pas de déficit enzymatique ni dans les leucocytes, ni dans le foie.

La culture de cellules cutanées de sujets noirs ne montre pas de déficit en G-6-P-D (Gartler 1962).

Le cholestérol total sérique est normal, mais le cholestérol estérifié est diminué quand la primaquine est administrée chez l'homme sensible pendant la phase d'hémolyse aiguë, et reste inchangé chez l'individu normal (Tarlov et Al. 1961).

La mesure du glucose oxydé à partir de la radioactivité du $C^{14}O_2$ contenu dans l'air expiré après administration de glucose marqué, prouve le déficit en G-6-P-D (Okita, Carson et Le Roy 1961) chez l'homme. Ces recherches suggèrent l'existence de lésions métaboliques dans différents tissus à côté de celles des hématies.

La lésion fondamentale observée chez les sujets examinés était : l'absence d'un activateur de G-6-P-D ainsi qu'il sera

démontré démontré plus loin.

Chez les sujets noirs cette absence d'activateur d'enzyme ne peut pas être retrouvée (Marks, Szeinberg et Banks, 1961) Kirkman 1959, 1961 et Marks et Al 1961 ont prouvé que le G-6 P-D qui manque chez les Noirs n'est pas gênant du point de vue catalytique, stabilité et pH optimum. Un travail récent par spectroscopie en fluorescence a montré que le déficit en G-6 P-D est déterminé par une diminution quantitative des molécules de G-6-P-D. Des différences électrophorétiques ont été indépendamment découvertes par Boyer et Al (1962) et par Kirkman (1962), puis confirmées par Fairbanks (1963). Des hémolyats et des homogénats de leucocytes (Kirkman (1962), Fairbanks (1963) ont été examinés par électrophorèse en gel d'ami-don et révélés spécifiquement. Plusieurs bandes sont visibles.

Chez les sujets Noirs, 20 % environ des individus normaux ont une bande principale rapide (A), les autres ont une bande principale lente (B). Chez les Noirs présentant un déficit enzymatique, on ne trouve que la bande rapide A.

La bande A d'activité du G-6-P-D n'a jamais été vue chez les sujets Blancs même déficitaires. Tous les Blancs ont le type B d'enzyme.

Les types A et B des sujets normaux ont des activités identiques.

L'étude génétique indique qu'il s'agit d'un facteur lié au sexe. Les Noirs ont, soit la bande A, soit la bande B, soit les bandes A et B.

La bande A-B n'a pas été retrouvée chez les Noirs de sexe masculin.

Les fils, des mères présentant deux bandes (A et B) sont soit de type A soit de type B dans la proportion de 50 %.

Si une femme est hétérozygote pour A et B (bande A-B) elle l'est également pour le déficit en G-6-P-D. Tous les fils nés de femmes porteuses du type B ont une G-6-P-D d'activité normale, les fils présentant un déficit en G-6-P-D sont de type A.

L'existence du type A chez l'homme Noir avec activité enzymatique normale suggère que la mutation électrophorétique (A) et la mutation du déficit enzymatique ne sont pas nécessairement liées.

B - LE DEFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE-DESHYDROGENASE CHEZ LES AUTRES INDIVIDUS.

Le déficit enzymatique chez les hommes de différentes races blanches : Juifs Orientaux, Grecs, Sardes (Marks et Gross, 1959), chez les Philippins (Motulsky, Stranski, Giblett et Fraser), chez les Chinois (Motulsky, Lee, Giblett et Fraser) et probablement chez les Indous, est plus grave que chez les Noirs affectés, de temps en temps il devient impossible de détecter aucune activité en G-6-P-D dans les hématies de ces sujets. Le déficit enzymatique des hématies se retrouve dans les leucocytes, le foie, la salive, et la muqueuse intestinale.

Le tissu cutané des sujets méditerranéens présentant un déficit en G-6-P-D, après culture, montre aussi un déficit par comparaison avec des cultures de tissus de sujets normaux. L'activité en pyrophosphatase est diminuée chez les sujets

méditerranéens au cours du déficit en G-6-P-D (Brunetti, Grignani et Ernislì 1962). La phosphomonoestérase des hématies est également diminuée chez les sujets méditerranéens déficitaires en G-6 P-D, mais non chez les Noirs. Ces variations en pyrophosphorase et phosphomonoestérase semblent plutôt résulter d'une diminution du glutathion réduit qui est nécessaire pour le fonctionnement normal des enzymes. Les chercheurs d'Israël et d'Italie ont démontré que l'hémolysat des hématies de sujets méditerranéens qui sont sensibles au médicament peut être activé par le stroma des hématies de sujets normaux, mais non par les hématies de sujets normaux présentant un déficit enzymatique (Ramot, Ashkenasi, Rimon, Adam et Sheba, 1961), (Griguani, 1960). Chez les individus de Nouvelle-Guinée, l'activation par le stroma peut être réalisée chez certains mais non chez tous les sujets. Ces recherches (Kidson et Gorman 1962) suggèrent la présence des deux variétés Noirs, et non Noirs dans cette région.

L'enzyme est plus thermolabile chez les Blancs, que chez les Noirs (Marks et Al. 1961). Une étude récente de Motulsky, Krant, Thienne et Masta, 1959) a montré une thermostabilité anormale chez un Indien. L'observation au microscope électronique des cellules déficitaires en enzyme chez les Juifs Orientaux montre des changements morphologiques évoquant un vieillissement prématuré (Danon, Sheba, Ramot 1961)

- DEFICIT PARTIEL D'ENZYME

Une étude faite par Banks et Gross 1962, portant sur deux Italiens d'une même famille présentant un déficit enzymatique moins marqué que chez les sujets Noirs, mais non identique au type habituellement rencontré chez les sujets Blancs. La mobilité électrophorétique de l'enzyme purifiée est normalement plus rapide, mais

diffère de celle observée chez les Noirs déficitaires.

D - ANEMIE HEMOLYTIQUE HEREDITAIRE NON SPHEROCYTAIRE

L'étude de la G-6-P-D des individus affectés montre une stabilité marquée, un pH optimum différent et une affinité différente de l'enzyme pour le TPN et le G-6-P-D indiquent une différence qualitative significative de l'enzyme (Kirkham, Riley et Crowell, 1960). Les caractères physicochimiques de la G-6-P-D de différentes familles présentant une anémie hémolytique non sphérocytaire congénitale sont différents les uns des autres, témoignant d'une hétérogénéité dans ce groupe.

E - TYPE "SEATTLE I" DE DEFICIT EN G-6-P-D

Un jeune homme originaire du nord de l'Europe, sans signe d'anémie, avait cependant 15 % d'activité de G-6-P-D. L'étude électrophorétique a montré une mobilité enzymatique plus lente que celle des autres préparations de G-6-P-D. L'étude enzymatique a montré une anomalie dans l'affinité pour le glucose-6-phosphate deshydrogénase et un pH optimum avec un double pic (Simon et Kirkham)

Kirman a proposé devant les différentes variétés de mutation, une terminologie dans laquelle les différents mutants sont désignés par le nom de leur ville d'origine (par ex: Seattle)

La diminution de l'activité enzymatique traduit différents mécanismes biochimiques. Par exemple: une diminution du taux de synthèse, une augmentation du taux de destruction, une

synthèse de molécules d'enzyme anormale, l'absence d'activation, la présence d'inhibition etc. On peut voir facilement, comment les différentes mutations peuvent produire des sphérotypes de déficit en G-6-P-D différents.

Ces découvertes sont analogues à celles obtenues en génétique microbienne, quand plusieurs mutations différentes affectent un seul système enzymatique.

ASPECT CLINIQUE

Le déficit en G-6-P-D joue un rôle dans la pathologie d'une variété d'anémie hémolytique.

ICTERE NEONATAL

Le déficit en G-6-P-D de type "Blanc" peut provoquer l'hémolyse et la formation d'un ictère grave.

Chez le nouveau-né l'ictère survient pendant les premiers jours de la vie. Différents cas d'ictère ont été rapportés chez les enfants Chinois de Singapour (Smith et Vella 1960, Weatherall 1960) chez des Sardes (Panizom 1960) et les Grecs (Doxiadis, Fessas, Valaes et Mostrokalos 1961) et également chez des enfants d'origine méditerranéenne en Australie (Lee, Tink, Robin, et Harley, 1961) Ici l'incompatibilité sanguine et la prématurité ont été incriminés. Quelques cas ont été aussi observés chez des enfants Noirs d'Afrique Occidentale (Gilles et Arthur 1960), mais non encore chez les Noirs d'Amérique du Nord. Comme le déficit enzymatique est plus sévère chez le sujet Blanc, il est probable que les premiers cas observés se verront chez les Noirs déficitaires. La recherche de l'ictère hémolytique du nouveau-né par déficit en G-6-P-D chez les Kurdes, les Irakiens, et les Juifs Persans, qui ont un déficit

enzymatique plus élevé n'est pas plus fréquent que chez les Juifs Ashkenazi qui présentent une fréquence moins grande en déficit G-6-P-D (Sheba, Szejnberg, Ramot, Adam, et Ashkenaz 1962). La raison de l'absence de l'ictère hémolytique dans cette population est encore inconnue. Une explication peut être trouvée dans l'absence d'un facteur nécessaire à la précipitation de l'hémolyse. De toute façon aucun médicament (vitamine K) n'a été administré en cas d'ictère du nouveau-né chez les autres populations. L'étude faite chez les Grecs et les Sardes confirme la fréquence de l'ictère lié à un déficit en G-6-P-D est plus grande dans certaines familles indépendamment de tout autre facteur nocif (Panizon 1960, Fessas, Doxiadis et Valaes 1962)

Ainsi, la moitié des sujets de sexe masculin étudiés, présentant un ictère avaient également souffert de l'ictère néo-natal causé par le déficit enzymatique, ou étaient décédés par kernicterus. D'autres cas ont été découverts chez leurs cousins (Fessas et Al 1962) suggèrent qu'un facteur génétique supplémentaire doit exister pour déclencher l'ictère du nouveau-né. Peut être ce facteur est-il absent chez les Juifs Orientaux. La fréquence d'un ictère grave chez les enfants Grecs présentant un déficit enzymatique ne dépasse pas 5 %, mais la mortalité chez les enfants touchés par l'affection, et non traités, est importante. Un tiers des cas d'ictère grave du nouveau-né n'a pu être expliqué par l'incompatibilité Rh ou la prématurité. Dans la majorité des cas on a trouvé un déficit en G-6-P-D. Chez les Grecs, sur 85 enfants étudiés : un cas sur quatre était de sexe féminin. Le rôle des facteurs métaboliques spécifiques, la diminution du taux des enzymes autres que la G-6-P-D dans les hématies et le foie, l'hypoglycémie, l'hypoxie, et l'acidose ont besoin d'une étude approfondie. Les globules rouges sans déficit de l'activité du G-6-P-D ont une instabilité du G-SH en présence de l'hypoglycémie semblable à celle observée au cours

de la déficience enzymatique (Zinkham 1959)

Les prématurés sont plus sujets à l'ictère de nouveau-né. Le facteur le plus important est peut être le déficit en glycuronyl-transférase hépatique. Mais le taux de G-6-P-D des hématies chez les prématurés Japonais pesant moins de 2000 grammes était approximativement de 50 % moins élevé que chez les enfants à terme (Tada et Watanaba 1962). Il est nécessaire de rechercher si cette diminution du taux d'enzyme est significative pour la production d'hémolyse, cependant il est très vraisemblable que le déficit d'enzyme chez les enfants prématurés est très grave.

Au point de vue pratique, on doit faire le dosage d'enzyme au cours de l'ictère du nouveau-né chez les enfants ayant des antécédents familiaux d'anémie hémolytique d'origine médicamenteuse, d'ictère du nouveau-né ou de kernikterus. Zinkham et Chilos (1961) ont étudié l'administration de médicaments chez les enfants Noirs, 2,5 mg de phosphate sodique de menadiol, ou 5 mg de mephyton (Vit. K1) n'hémomysent par les hématies. Un mg de chaque médicament suffit pour agir préventivement contre l'hémorragie.

ICTERE RETARDE CHEZ LES ENFANTS PRESENTANT UN DEFICIT EN G-6-P-D

Un ictère retardé a été rapporté chez des enfants d'origine méditerranéenne âgés de 10 à 20 jours après que la mère ait absorbé un médicament comme le sulfaméthoxypyridine. Le médicament est passé dans le lait.

Ph ET DEFICIT EN G-6-P-D

Tarlov et ses collaborateurs ont suggéré que le déficit en G-6-P-D augmente la léthalité de la maladie hémolytique due à une

incompatibilité Rh. On peut penser qu'il y a une relation inverse entre la fréquence des deux tares.

HEMOLYSE D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE (LA PRIMAQUINE, LA QUININE, LES SULFAMIDES etc)

L'hémolyse commence deux ou trois jours après l'administration du médicament. L'augmentation de la dose augmente l'hémolyse. La posologie influence beaucoup le degré d'hémolyse. La primaquine par exemple donne une légère hémolyse, et pas d'anémie à la posologie de 15 mg/j., une hémolyse modérée et une légère anémie avec 20 mg/j une hémolyse sévère et une anémie aiguë avec 30 mg/j, une hémolyse dangereuse avec 45 mg/j.

Chez les sujets Blancs, le déficit d'enzyme étant très marqué l^e hémolyse se produit pour des posologies moins importante. L'aspirine a la dose de 4 à 12 g donne une légère anémie. La signification pratique de cette intolérance est évidente en thérapeutique, et il faut s'abstenir d'administrer des drogues hémolysantes chez les sujets déficients en G-6-P-D.

Un médicament ayant une bonne indication thérapeutique et ne donnant qu'une très légère hémolyse peut être employé.

ANEMIE HEMOLYTIQUE PROVOQUEE PAR DES SUBSTANCES VEGETALES (FAVISME)

L'ingestion de fèves crues et l'inhalation de pollens de fèves donnent une hémolyse plus rapide que les médicaments chez les sujets ayant un déficit en G-6-P-D. La substance chimique qui produit cette hémolyse n'est pas encore découverte. L'ingestion de fèves ne produit pas toujours l'hémolyse chez les individus

présentant un déficit enzymatique. Les hématies des malades atteints de favisme sont toujours déficientes en G-6-P-D, mais un facteur externe est attaché à cette hémolyse (Vullo et Panizon 1959 ; Panizon et Vullo 1962)

EPISODE HEMOLYTIQUE PENDANT L'INFECTION

L'infection soit virale soit bactérienne produit l'hémolyse sans administration de médicaments (Marks 1960, Sheba-Romot). Mais ceux-ci potentialisent l'effet de l'infection.

L'ANEMIE HEMOLYTIQUE HEREDITAIRE NON-SPHEROCYTAIRE

Parmi les groupes hétérogènes avec anémie hémolytique chronique sans hémoglobine anormale, une série de cas ont été démontrés comme étant dûs à un déficit en G-6-P-D (Newton et Bass 1958). La maladie est rare et a été observée chez les Européens du Nord et les Japonais. C'est une anémie de moyenne gravité. Durant la vie du malade l'hémolyse sera aggravée par l'administration de médicaments et aussi au cours de l'infection. La raison pour laquelle l'hémolyse est inapparente chez les sujets Blancs Caucasiens et grave chez les Européens du nord n'est pas claire. Dans les deux mutants, il y a un degré de sensibilité du déficit en G-6-P-D. On peut peut penser que le déficit en G-6-P-D n'est pas un facteur prédominant pour provoquer la destruction des hématies.

FACTEURS QUI MODIFIENT L'ACTIVITE DU G-6-P-D

Plusieurs facteurs physiologiques et pathologiques affectent le taux d'enzyme et produisent l'hémolyse sous l'influence des

médicaments, de l'alimentation et de l'infection.

AGE

Une expérience de Motulsky, Keil, et Fraser a montré qu'il n'y a pas de corrélation entre l'âge et l'activité du G-6-P-D. Les cas sont étudiés chez les Américains normaux et les sujets Noirs du Congo (parmi les deux sexes), âgés de 10 à 67 ans et chez les femmes Noires hétérozygotes. Harris et Gillis 1961 au Nigéria ont trouvé un déficit de l'activité du G-6-P-D chez les femmes hétérozygotes de plus de 20 ans avec BCB-test sur 40 cas âgées de 5 à 61 ans. Ces deux résultats sont opposés et pour conclure sur l'influence de l'âge, des études supplémentaires sont nécessaires.

SEXE

Puisque la déficience en G-6-P-D est une tare liée aux chromosomes X, beaucoup plus de femmes que d'hommes sont porteuses de la tare.

Les femmes affectées peuvent être hétérozygotes ou homozygotes anormales. L'homme affecté a un taux d'activité enzymatique plus bas que l'hétérozygote femelle. Les rares femmes homozygotes affectées ont un degré de déficience en enzyme semblable à celui des hommes. En général il y a une bonne corrélation entre la tendance à l'épisode hémolytique et le degré de déficience d'enzyme. Dans ce cas l'homme présentant une grosse déficience d'enzyme hémolyse plus fréquemment. Mais il y a les autres facteurs qui en dehors de la déficience enzymatique jouent un rôle dans l'épisode hémolytique. Les enfants de sexe féminin hétérozygote. (les filles avec déficience d'enzyme

chez le père) qui ont présenté un ictère néonatal ont cependant quelquefois une activité enzymatique normale (Fessas et Al 1962, Harley 1962). L'hémolyse avec taux d'enzyme normal a été également signalée chez les femmes hétérozygotes (Tarlov et Al 1962). La proportion d'ictère de nouveau-né lié à un déficit en G-6-P-D à Athènes est de 3 garçons pour une fille (Fessas et Al 1962), quant au favisme chez les enfants à Athènes, la proportion est de 10 garçons pour une fille (Zannos, Mariolea et Kattanis 1961). Ces résultats montrent que le risque d'hémolyse chez les filles hétérozygotes à la naissance est d'autant plus élevé que l'âge est plus avancé. Avec l'augmentation de l'âge il y a une nouvelle tendance à l'hémolyse chez les femmes hétérozygotes et le nombre de femmes affectées par le favisme est identique à celui des hommes (Sarton 1957). Il est possible qu'intervienne un facteur hormonal. L'activité enzymatique est semblable chez l'homme et chez la femme, mais un taux plus bas chez la femme est rapporté par Mc Kusick (1962).

INFLUENCE RACIALE

Comme il est indiqué, la déficience enzymatique est plus grave chez les Blancs que chez les Noirs. L'hémolyse est plus fréquente et plus grave dans les mêmes proportions.

GROSSESSES

Une légère augmentation du taux du G-6-P-D apparaît pendant la grossesse chez les femmes congolaises (Motulsky, Vandeputte et Fraser 1963).

FACTEUR HORMONAL

L'hormone thyroïdienne stimule le shunt des pentoses

phosphatés (Necheles et Beutler, 1959). Une augmentation d'activité du G-6-P-D a été démontrée dans les hématies de malades hyperthyroïdiens (Pearson et Druyan 1961), ainsi qu'une diminution d'activité du G-6-P-D chez les malades en état d'hyperthyroïdie (Pearson et Druyan 1961, Kidson et Gajousek 1962).

MALADIES

Au cours du diabète non compliqué; l'activité du G-6-P-D est normale mais en cas d'acidose diabétique une anémie hémolytique apparaît en l'absence de tout autre facteur déclenchant.

Au cours de l'urémie seules des doses très élevées de médicaments provoquent une hémolyse grave.

Il y a une augmentation de G-6-P-D (Motulsky et Al 1963) dans certaines maladies infectieuses. Cette augmentation d'enzyme dépend le sujet en déficience d'enzyme contre l'hémolyse après induction de médicaments.

TRANSFUSION DE SANG CHEZ LES SUJETS PRESENTANT UN DEFICIT EN

G-6-P-D

Comme le déficit en G-6-P-D est très répandu dans le monde la transfusion de ce groupe de sang est très fréquente. La vie des hématies en l'absence de médicaments est légèrement diminuée (Brewer, Tarlov et Kellermeyer 1961). Il n'y a aucune contre indication à la transfusion de ce sang. Certainement il y a une diminution d'effet de ce sang, mais cette diminution est comparable à la diminution d'effet du sang qui est demeuré stocké dans les banques du sang.

Quand le volume du sang transformé est petit, il n'y a pas une grande hémolyse car il y a une hémolyse ralentie du sang avec déficit en G-6-P-D. Mais chaque fois qu'un grand volume du sang déficient en G-6-P-D est transformé, par exemple au cours d'exsanguino-transfusion l'hémolyse sera beaucoup plus grave. Par précaution, il est recommandé d'éviter la transfusion du sang des populations ayant une grande déficience en G-6-P-D et surtout on doit éviter la transfusion avec déficit en G-6-P-D chez les malades atteints d'acidose diabétique, d'urémie, d'infection grave et chez les hépatiques.

METHODE D'ANALYSE POUR G-6-P-D et la DETECTION des

FEMMES HETEROZYGOTES

I - FORMATION DE CORPS DE HEINZ

Le nombre de corps de Heinz après l'incubation aérobie du sang avec de l'acétylphénylhydrazine produira plus de 40⁰/₀ de globules rouges avec plus de 5 corps de Heinz. Les corps de Heinz décrits par RIESS en 1882 et étudiés par HEINZ (1890), sont des corpuscules intraglobulaires visibles au contraste de phase après coloration au cristal violet (BEUTLER, DEM, et ALVING 1955). La méthode est très difficile à standardiser et a laissé place aux autres tests chimiques..

Le TEST de STABILITE au GLUTATHION

L'incubation aérobie des hématies avec l'acétyl-phényl-hydrazine effond le taux du glutathion (RENTLER, ROBSON et BUTTENWIESER 1957) en l'absence de G-6-P-D. Le test donne de bons résultats chez l'homme affecté mais à cause de son impuissance à détecter jusqu'à 50⁰/₀ des femmes homozygotes (TARLOV et AL 1962), il a été remplacé par le test qui détermine directement l'activité de G-6-P-D.

DETERMINATION d'ACTIVITE de G-6-P-D par SPECTROPHOTOMETRIE U.V.

La base de la détection par spectrophotométrie est la formation de TPNH au cours de la réaction. Le TPNH, au contraire du TPN, absorbe à 340 mμ. En calculant la vitesse de production de TPNH avec G-6-P comme substrat on peut mesurer l'activité de G-6-P-D. Cette réaction

n'est pas très exacte pour G-6-P-D pour la raison que le 6-phosphogluconate déshydrogénase (l'enzyme qui catalyse l'étape suivante l'oxydation de G-6-phosphate) formera du TPNH pendant ses transformation en Ribose-5-phosphate. En conséquence une modification est introduite par ZINKHAM, LENHARD et CHILDS (1958) qui corrige le procédé de GLOCK-Mc LEAN. Ce système de test a été employé largement pendant ces dernières années.

TEST BRILLIANT CRESYL BLEU (B C B)

Ce test a été mis au point pour l'étude génétique des populations. Le test actuel est très simple. Le résultat est visuel : pour cette raison on peut faire 200 examens par jour (NOTULSKY et CAMPBELL, KRAUT, 1961). Le test est mis au point de telle manière qu'un changement relatif d'activité de l'enzyme autour de la limite normale, par exemple une anémie légère par maladie différente, a peu d'effet sur le temps de décoloration, alors que le temps de décoloration est très prolongé en cas de diminution intense d'activité de l'enzyme. Une déficience d'enzyme d'au moins 20^o/_o de la normale peut toujours être analysée par le test. Dans ce test, un sang avec anémie grave doit être ajusté à un hématokrite normal.

Quelques échantillons de B C B ne sont pas actifs dans le système de test mais il n'y a pas là un problème pratique. Un échantillon de colorant peut être facilement testé avec un échantillon connu, et une fois la décoloration obtenue, cet échantillon particulier peut être employé pour le test de déficience d'enzyme. On a trouvé que tous les échantillons de "National Analine B C B reactive" n'est pas un corps simple et l'hétérogénéité de B C B est montrée par l'électrophorèse.

B C B agit de deux façons sur le système. Le réactif stimule le shunt des pentoses phosphates et ainsi il augmente la régénération de TPNH. En même temps, B C B agit comme un indicateur qui dans son état réduit est décoloré. Si G-6-P-D est en déficit, la régénération

de TPNH est bloquée et la décoloration est retardée.

La nature de la décoloration obtenue avec B C B a donné bien à quelques difficultés. La transformation de la couleur bleue du colorant en couleur rouge de la solution de l'hémoglobine sous-jacente n'est pas instantanée. Le temps qui est considéré comme le meilleur est celui au terme duquel une épaisseur bien claire apparaît dans le tube à essais.

Comme les hématies jeunes ont une activité enzymatique plus élevée, l'effet de l'âge des cellules au cours du test par B C B est recherché par KRUATRACHUE et AL (1962) en séparant les hématies jeunes par lyse osmotique. On a démontré que le sang déficitaire en 6-G-P-D avec 12 gr. d'hémoglobine donnera un faux résultat normal, si 35% ou plus des hématies étaient jeunes. Un taux d'hémoglobine de 8 gr. avec 60% d'hématies jeunes peut donner un résultat normal, mais avec un taux d'hémoglobine à 6 gr. on a obtenu un résultat ~~normal~~ quand toutes les hématies étaient jeunes. Immédiatement après une crise d'hémolyse chez un malade, dont pratiquement toutes les hématies âgées étaient détruites, on peut avoir un faux résultat normal avec le B C B test. Ainsi l'on doit employer le B C B test avec précaution immédiatement après une épisode hémolytique.

MODIFICATION du B C B TEST

DOHERTY, TREACY ont employé le même réactif que MOTULSKY et collaborateurs mais dans des proportions différentes. Tous les réactifs sont lyophilisés et transformés en solution avant analyse. Ce réactif est fabriqué par la Sigma Chemical Co. de St-Louis (Missouri U.S.A.).

TONZ et BETKE (1962) ont décrit un test rapide qui est sûr et exact. Ces auteurs suggèrent que le passage de bulles d'oxyde de carbone dans l'hémolysat diminue le temps de coloration de 4 à 5 fois et ils pensent que les traces d'oxygène sont ainsi enlevées. Ils préfèrent le Bleu de méthylène dans leur analyse car ils ont trouvé que

la coloration finale est plus poussée, et la procédure de décoloration est plus rapide quand le mélange de réactifs est exposé à la lumière d'une ampoule ordinaire de 400 W. Le composant actif de la lumière était le rouge avec un maximum de 600 à 610 mμ. Le résultat de décoloration du mélange sang déficitaire en G-6-P-D et de sang normal montre que leur test est intéressant pour la détection des hétérozygotes. KEIL et MOTULSKY ont trouvé que la diminution de taux de B C B de 0,25 ml à 0,18 ml augmente la précision de détection dans l'hétérozygotie.

TEST BASE SUR LA DECOLORATION DU DICHLOROPHENOL ET MTT

ELLIS et KIRKMAN (1961) ont trouvé un test colorimétrique simple pour le G-6-P-D basé sur la décoloration du dichlorophénol indophénol (D C P I P). Le phénazine méthyl sulfate (P.M.S.) est employé comme transporteur d'électrons entre le TPNH et le dichlorophénol indophénol. Dans la réaction catalysée par la G-6-P-D, du TPNH et de $1'H^+$ est formé. P.M.S. porte l'ion hydrogène sur D C P I P. Le changement de couleur de D C P I P est mesuré par colorimétrie.

BERNSTEIN (1962) a employé cette méthode pour une réaction rapide visuelle. SCHEUCH et KUTCHER (1962) ont adopté un examen semblable pour employer le "spot test". Le temps de décoloration dans ce système à la limite normale est de 5 à 25 minutes et nécessite une standardisation très attentive.

FAIRBANKS et BEUTLER (1962) ont récemment mis au point un examen par taches sur papier basé sur la décoloration de MTT (3,4,5, diméthyl-thiazolyl (1,2), (2,5) diphényl tétrazolium bromide). L'hémoglobine a besoin d'être éluée sur un papier spécial (DE 20 paper) avant l'analyse à cause de sa réaction spécifique avec le MTT. Les réactifs (TPN, G-6-P, phosphate de potassium, tampon, MTT et P.M.S.) sont appliqués en couches différentes dans un tube à essais et séché à l'avance. La décoloration de la tache sur le papier est la fin du test. Ce test n'est pas indiqué pour la détection d'hétérozygoties.

TEST PAR LA REDUCTION DE METHEMOGLOBINE

Le principe de ce test est basé sur le fait que la méthémoglobine quand la régénération de TPNH est normale. Dans ce test l'hémoglobine est transformée en méthémoglobine par du nitrite de sodium. Du bleu de méthylène est ajouté pour stimuler le "shunt pathway". Quand les hématies sont normales, la méthémoglobine brune sera réduite en hémoglobine en 3 heures, sous l'influence d'enzyme, TPNH-méthémoglobine. Au cours de déficit en G-6-P-D la réduction de méthémoglobine est perturbée à cause du manque de régénération de TPNH. Le taux de méthémoglobine après 3 heures d'incubation est une indication de déficit plus ou moins marqué en G-6-P-D.

Ce test, comme les autres, donne un bon résultat chez les hommes anormaux et aussi pour les cas intermédiaires de déficit d'enzyme chez les hétérozygotes, parce qu'une grande échelle de lecture est possible dans ces conditions (5 à 95%). Les hommes anormaux et les femmes hétérozygotes donnent un taux de méthémoglobine très élevé (70 à 95%).

DETECTION CHEZ LES FEMMES HETEROZYGOTES

Si le dépistage des sujets homozygotes de sexe masculin est aisé il n'en est pas de même pour les sujets de sexe féminin. Pour affirmer l'homozygotie chez les femmes il faut disposer de renseignements génétiques.

Pour les hétérozygotes la situation est délicate car les chiffres d'activité enzymatique s'étalent depuis les valeurs normales, jusqu'aux valeurs très faibles trouvées chez les hommes. De toute façon les enquêtes génétiques ont montré qu'au moins 20% des femmes hétérozygotes avaient des chiffres normaux et par conséquent échappaient aux méthodes de dépistage purement biochimique.

- G E N E T I Q U E -

De très nombreux travaux ont déjà porté sur ce sujet. La déficience en G-6- PD est un caractère lié au sexe et porté par le chromosome X. La place de locus a été déterminée par rapport à des lois déjà connues. Le G-6- PD est ainsi immédiatement voisin des locus de l'hémophilie A et de celui du facteur X g a.

La grande fréquence de la déficience en G-6- PD a permis ses études dans certains syndromes tels que les Turner et les polysomies. On a aussi pu voir que le chromosome X des Turner était d'origine maternelle.

Variabilité des valeurs obtenues chez les transmettrices, allant de taux voisins de la nullité à des valeurs normales. Une telle constatation peut s'expliquer dans le cadre de la théorie qui fait de la femme normale une mosaïque pour le chromosome X, et qui aboutirait à considérer la mère hétérozygote comme porteuse de deux populations de globules, les uns totalement normaux, les autres totalement différents.

TRAVAUX PERSONNELS

Nous avons entrepris la mise au point du dosage de la G-6 PD en 1960 et avons exécuté depuis cette date : 170 dosages.

- MATERIEL ET METHODES -

1) - Recrutement général du malade.

Les malades suspects de manquer de G-6 PD nous ont été envoyés par les services hospitaliers de Paris et de Province. Deux indications majeures étaient posées à ce dosage :

- a) Crises hémolytiques déclenchées, soit par la prise de certains aliments (foie), soit par des médicaments, le plus souvent des sulfamides, soit au cours de maladies intercurrentes (ictère hémolytique par exemple).
- b) Anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire, celle-ci pouvant prendre les aspects les plus variés.

La plupart des sujets nous ont été adressés, soit par des services d'Hématologie, soit par des services de Pédiatrie.

2) - PRELEVEMENT.

Le dosage s'effectuant sur les globules rouges, le prélèvement doit être fait sur anticoagulant.

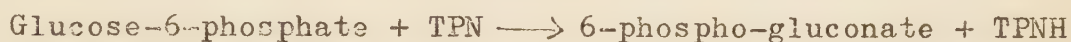
L'anticoagulant que nous utilisons habituellement est l'héparine. Dans ces conditions, le sang peut être gardé 24 heures à la glacière. Si le sang doit être conservé plus de 24 heures avant de faire le dosage, il est nécessaire de le prélever sur ACO. Le dosage peut alors attendre une semaine sans variation significative. L'enzyme est très sensible à l'élévation de température. Il est de bonne règle de maintenir le sang au froid dès le prélèvement et jusqu'au dosage.

3) - TECHNIQUE.

La technique que nous avons adopté est le dosage direct, par spectrophotométrie de l'enzyme en présence de son substrat et du coenzyme, le TPN. Le principe en est connu depuis les travaux de WARBURG et CHRISTIAN sur le Zwischenferment, identifié plus tard à la G-6 PD. La technique a été codifiée par KORNBERG et HORFCKER et adaptée au dosage dans l'hémolysat. Nous avons adopté la technique de MARKS en remplaçant le tampon glycyl-glycine par du tampon tris, plus facile à obtenir.

PRINCIPE -

En présence de l'enzyme, on a la réaction suivante :



on suit la transformation $\text{TPN} \longrightarrow \text{TPNH}$ par la mesure de l'absorption à 340 mμ.

REACTIFS -

- Tampon TRIS PH 8,6 0,2 M (SIGMA)
- (MgCl_2) chlorure de magnésium 0,1 M.
- TPN 1,7 mg/ml (SIGMA)
- Glucose - 6 phosphate 0,3 M (sel de Baryum) SIGMA (PM 395)

Peser 1250 mg de Glucose - 6 - phosphate de Baryum.

Dissoudre dans le minimum d'acide chlorhydrique N/10, précipiter par le sulfate de sodium (Solution molaire) gr. S ; pour qu'il n'y ait plus de précipité.

Centrifuger.

Ajuster à PH 7 avec Na OH N/10 et compléter à 10 ml.

TECHNIQUE -

- Laver les globules rouges au sérum physiologique 3 fois (sérum froid) à la centrifugeuse réfrigérée International Equipment.

- Mettre le culot globulaire à congeler à $- 20^{\circ}$ deux fois de suite.

- C'est-à-dire : congeler.
décongeler.
recongeler.
décongeler.

- Ajouter 2 volumes d'eau bidistillée - agiter afin de bien hémolyser.

- Centrifuger 20 minutes au moins à 5.000 t./min. (pour éliminer à coup sûr les stromas).

- Décanter.

- Doser sur le surnageant le taux d'hémoglobine (Il est environ à 10 $\%$).

Dosage de cette hémoglobine sur 520 m μ R = 34 pour Hb = 0,01 $\%$, on lit par exemple une dilution au 1/100 qui donne $d_0 = 340 \cdot 10^{-3}$; on a donc dans la solution non diluée 10 g d'Hb P 100. Ajuster en conséquence.

- Diluer cette hémoglobine de façon à obtenir une solution d'hémoglobine à 1 P 100.

REACTION -

En cuve de 3 ml. du spectrophotomètre on met 2,7 ml. du mélange suivant :

Tampon TRIS	0,6
Mg cl^2	0,6
TPN	0,3
G. 6 P	0,3
EAU	0,9

On prépare un témoin contre lequel on lira les cuves contenant les "hémolysats" à doser. Dans ce témoin on remplace le G-6 P et le TPN par de l'eau et on ajoute 200 μ l d'hémolysat, on peut doser simultanément 2 ou à la rigueur 3 hémolysats - on ajoute

dans toutes les cuves-réaction :

Hémolysat à 1 % 300 μ l.

On lit le plus rapidement possible, après mélange par retournement la densité optique initiale de chaque cuve-réaction : c'est le temps zéro. On doit noter la densité optique finale 5 minutes exactement après ; mais il est bon de suivre entre temps l'accroissement de densité optique (toutes les deux minutes).

Exprimer les résultats en élévation de densité optique en 5 minutes $\times 10^3$. Taux normaux : augmentation de densité optique de 120 à 220 (10^{-3}) en 5 minutes.

RESULTATS -

170 dosages ont été pratiqués.

I - TEMOINS.

Les témoins ont été fournis, soit par les membres du laboratoire, soit par des sujets dont le sang nous était envoyé à titre de contrôle en même temps que celui des malades.

20 hémolysats ont été examinés, les valeurs allant de 110 à 220 unités, avec une moyenne de 150. Nous admettons comme normales les valeurs inférieures à 110 ou supérieures à 220 unités.

II - EVALUATION de la G-6 PD.

Dans 30 cas nous avons trouvé des valeurs supérieures au maximum normal. Cette proportion peut paraître très élevée puisqu'elle correspond à 20 % des échantillons examinés. En fait, elle s'explique par le fait qu'un très grand nombre de malades présentaient une anémie hémolytique avec réticulocytose. Or, il est connu que le taux de l'enzyme est beaucoup plus élevé dans les hématies jeunes et surtout les réticulocytes, que dans les hématies vieilles. Une régénération active conduit donc à une élévation de la G - 6 PD. Nous n'avons pas pratiqué une analyse détaillée de ces cas.

III - ABAISSSEMENT de la G-6 PD.

Nous avons observé des anomalies chez 13 proposités, tous du sexe masculin. Dans tous les cas où cela s'est avéré possible, le sang des membres de leur famille a été examiné.

- OBSERVATIONS -

OBSERVATION N° 1 -

A. S..., garçon ayant présenté des accidents hémolytiques à la suite de prise de fèves. Habite l'Est de la France mais est d'origine Italienne.

G-6- PD = 0 aucune activité détectable.

Taux enzymatique dans la famille.

Mère : 130

Père : 125

Frère : 160

Frère : 190

Dans cette famille on trouve donc :

Deux garçons sur trois déficients - qui tous deux ont fait des accidents hémolytiques graves à la suite de prise de médicaments.

Deux soeurs transmettrices hétérozygotes à G-6 PD basse. Cette famille illustre de façon particulièrement nette le mode de transmission habituel de la tare. Elle a été l'objet d'une publication plus détaillée avec le Pr. Jean BERNARD (1962)

OBSERVATION N° 4 -

Famille D. N.

Le propositus a fait entre sa naissance et 1961, date à laquelle nous avons examiné son sang, 10 à 12 crises hémolytiques, dont la moitié environ a pu être rattachée à un facteur déclenchant. Depuis 1958, il présente un ictère chronique. La famille toute entière est d'origine Bretonne ou Bordelaise.

Dosage de G-6- PD.

Propositus : 10

Mère : 60

OBSERVATION N° 5 F. -

P. P...

G-6- PD = 15.

OBSERVATION N° 6 -

P. B... 1 an.

Accident hémolytique à la suite de la prise de sulfamides.

Mère d'origine eurasienne.

G-6- PD.

Propositus : 15

Soeur : 60

OBSERVATION N° 7 -

P. C...

Accident hémolytique survenu à l'âge de 10 mois à la suite de la prise de sulfamides et suspecté rétrospectivement à la lecture du dossier. Famille française, à l'exception du grand-père maternel qui est d'origine italienne.

G-6- PD.

Propositus : 0

Mère : 10

Soeur : 113

G-P : 0

La mère est donc certainement une conductrice et la tare provient du grand-père, totalement dépourvu d'activité enzymatique.

A notre connaissance, ce dernier n'a jamais présenté d'accidents.

OBSERVATION N° 8 -

C. H... a présenté pendant 24 heures des urines rouges à la suite de prise d'adiazine. (sulfamide qui ne figure pas sur la liste de ceux qui donnent des accidents hémolytiques chez les sujets déficients). Famille entièrement d'origine française.

G-6- PD.

Propositus : 26 puis 40.

Mère : 30.

La mère de ce malade présente un taux particulièrement bas.

Nous remercions Messieurs les Professeurs et Docteurs, Jean BERNARD, Maurice KAPLAN, Raymonde GRUMBACH, Jean WEILL, COLIN, NEIMAN, STOESSEL, BILSKI, PASQUIER, JOSEPH, qui ont bien voulu nous confier l'examen des malades dont il est fait état ici.

OBSERVATION N° 9 -

Deux frères W ... atteints d'anémie hémolytique chronique non sphérocytaire. Une Grande-tante maternelle présente également un même type d'anémie.

Famille d'origine polonaise.

G-6- PD.

W : 20

W : 30

Mère : 95

Tante : 85

Grande-tante : 95

Les deux enfants ont une valeur très basse. Les trois femmes examinées sont presque certainement des transmettrices, les arguments étant à la fois génétiques et enzymatiques, bien que l'abaissement de l'enzyme reste modéré.

OBSERVATION N° 10 -

S. D...

Anémie hémolytique chronique débutée par des crises de favisme. Famille d'origine entièrement bretonne.

G-6- PD.

Propositus : 30

Mère : 15

Il est à remarquer que dans ce cas la valeur de la mère est exceptionnellement basse, inférieure même à celle du malade.

OBSERVATION N° 11 -

A. S...

Episode hémolytique au cours d'un ictère infectieux, famille d'origine espagnole.

G-6- PD.

Propositus : 13 puis 25.

Mère : 30.

OBSERVATION N° 12 -

JP A ...

Crise hémolytique à la suite d'absorption de phénacétine. Origine Nord-Africaine.

G-6- PD : 50 puis 70.

Mère : 190.

Il s'agit d'un cas très difficile à classer avec valeur intermédiaire de la G-6- PD, tandis que la mère possède un taux normal.

OBSERVATION N° 13 -

M. R... Hématurie familiale avec baisse du facteur antihémophilique A. Origine espagnole.

G-6- PD. : 35.

Dans ce cas très complexe une conclusion ne peut être donnée car il serait nécessaire de répéter l'examen chez ce malade et les autres membres de la famille.

DISCUSSION -

Nous avons présenté brièvement ci-dessus l'observation de 13 familles comportant en tout, probablement 17 garçons hémizygotes à taux faible ou nul de G-6- PD. De plus, 13 femmes hétérozygotes ont été observées, dont 11 présentaient des taux inférieurs à la normale.

Les points suivants nous paraissent mériter une discussion.

1) - Symptômes cliniques.

Le déficit, même total, peut rester complètement latent, et n'être qu'une découverte d'examen. Lorsque des symptômes existent ils peuvent être :

- a) provoqués par la prise de fèves, de médicaments (c'est le cas de la plupart des observations) mais aussi par une maladie et notamment un ictère (Obs. N° 11).
- b) permanents, au moins après une certaine durée d'évolution. C'est la cas des observations 9 et 10.

Par conséquent, il est prouvé que certaines anémies hémolytiques chroniques sont en relation avec un déficit en G-6- PD.

Pourquoi n'en est-il pas arrivé dans la plupart des cas ?

Il est actuellement impossible de répondre à cette question.

Une voie d'approche consisterait à mesurer la durée de vie des hématies chez ceux qui n'ont pas d'anémie hémolytique permanente en apparence, à la recherche d'une hémolyse latente.

Quoi qu'il en soit, étant donné l'importance de la prévention des accidents, il nous paraît capital de faire doser la G-6- PD chez tous les enfants, surtout les garçons qui naissent dans une famille chez laquelle la tare est connue.

2) - Origine ethnique.

La fréquence de la tare est connue dans certaines ethnies (noirs, italiens, juifs orientaux, etc ...).

Il nous a paru intéressant de voir si elle existait sous forme autochtone. Dans 3 familles (Obs. 4, 8, 10) il semble en être ainsi et la mutation peut donc apparaître dans des familles d'ascendance apparemment entièrement française.

3) - Taux de l'enzyme chez les déficients.

D'après les travaux antérieurs, le taux de l'enzyme chez les sujets déficients de race noire est de 15 à 20 % du taux normal. Il est beaucoup plus bas, pratiquement nul, chez ceux de race blanche. Sur les 13 familles que nous avons examinées, 7 étaient conformées à ces données.

(Valeur inférieure ou égale à 10 ou 100 % du taux normal). Mais dans 6 familles ce taux est de 15 à 25 % du taux normal, valeur comparable à celles décrites chez les Noirs Américains par les premiers auteurs qui ont étudié ce problème. Même si nous éliminons les Obs. 12 et 13 dont la signification est à revoir, dans 4 familles, soit un tiers des cas, l'activité enzymatique était facilement mesurable. Il ne faut donc pas être trop affirmatif sur cette distinction.

Taux de l'enzyme chez les mères.

Le tableau montre les différentes valeurs chez les femmes connues comme transmettrices.

La soeur de valeur 60 n'est pas incluse dans cette série car génétiquement l'hétérozygotie n'est pas prouvée.

15
25
30
30
40
60
60
85
95
95
130
130

Dans cette série on observe :

4 valeurs très basses, compatibles avec une hémzygotie.

6 valeurs intermédiaires du type hétérozygote.

2 valeurs normales chez deux mères dont nous avons vu que leur caractère de transmettrices pouvait être mis en évidence par d'autres méthodes.

Les 4 mères ayant une valeur très basse ne sont cependant pas homozygotes. Nous n'en possédons pas la preuve directe (présence de fils normaux dans leur descendance) mais statistiquement l'existence de femmes homozygotes est exceptionnelle ; elle nécessite l'union d'une femme hétérozygote avec un homme porteur de la tare, union dont les filles seraient 50 % hétérozygotes, 50 % homozygotes.

En fait, du tableau précédent il ressort l'extrême.

CONCLUSIONS

- 1 - L'étude de la littérature montre que le déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase est une des lésions biochimiques les plus répandues et les plus importantes. Sa fréquence et sa gravité sont variables selon les ethnies. Il est cause d'accidents hémolytiques le plus souvent provoqués, notamment, par la prise de certains médicaments, mais parfois aussi d'un tableau d'anémie hémolytique chronique. Il est transmis comme un caractère récessif lié au sexe. Le dosage spectrophotométrique de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase détecte les garçons homozygotes et souvent les transmettrices hétérozygotes.
- 2 - Sur 170 échantillons de sang qui nous ont été adressés, 17 cas de déficit hémizygote et 13 hétérozygotes ont été reconnus.
- 3 - La répartition ethnique confirme que dans notre pays le plus grand nombre de sujets déficients est d'origine italienne.
Cependant trois familles semblent d'ascendance entièrement française et la possibilité d'existence de porteurs autochtones de la tare semble certaine.

- 4 - Le degré d'atteinte des sujets tarés est variable. Si dans la plupart des cas l'enzyme manque totalement ou presque totalement, dans un tiers des observations le déficit n'est pas complet et est comparable à celui qui est habituellement décrit dans la race noire.
- 5 - Une anémie hémolytique, chronique ne peut être affirmée que dans deux familles. Dans l'une d'elles la succession des phénomènes : accidents hémolytiques provoqués (favisme), anémie hémolytique, a pu être observée.
- 6 - Parmi les mères toutes les valeurs de l'enzyme ont pu être notées, depuis des chiffres très bas identiques à ceux des malades, jusqu'à des taux normaux. Dans 80 pour cent des cas le dosage de l'enzyme permettait d'affirmer la nature de transmettrice des mères.
- 7 - L'importance, pour la prévention des accidents, du dosage systématique de l'enzyme dans les familles où la tare a été reconnue, doit être soulignée.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. G. SCHAPIRA

M. L. BINET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ADAM A.
Linkage between deficiency of G. 6 P d and colour blindness. Nature, London, 1961, 189, 686.
- 2 - ALLISON A.C.
G. 6 P d. deficiency in red blood cells of East Africans. Nature, London, 1960, 186, 531-532.
- 3 - ALLISON A.C. and CLYDE D.F.
Malaria in African children with deficient erythrocyte glucose-6-phosphate deshydrogenase.
British Medical journal, i : 1346-1349
- 4 - BERNSTEIN R.E.
A rapid seruning dye test for the detection of glucose-6-phosphate deshydrogen.
- 5 - BERNARD J., DREYFUS J.C.
L'hemolyse aigu familiale et déficit en G. 6 P d des erythrocytes. N.R.F. Hemat ; 1962, 2, 135-138
- 6 - BREWER G.J., TARLOV A.R. et ALVING A.S.
Methemoglobine reduction test. Bulletin of the world Health organization 22 633-640.

- 7 - BRUNETTI P. GRIGNANI F. ERNISLI G.
Behavoir of the erythrocyte pyrophospahtase activity in the enzyme deficient hemolytic anemias
II. Quantitative modification of the enzyme.
Acta haemologica 27 146-156
- 8 - CARSON P.E.
G. 6 P d deficiency in hemolytic anemia. Fed.
Proc. 1961, 19, 995-1006
- 9 - CHILDS B. and ZINKHAM W.H., BROWNE E.A., KIMBRO E.L.,
TORBERT J.W.
A genetic study of a deficit in glutathione metabolism of the erythrocytes. Bull. Johns Hopkins Hosp.,
1958, 102, 21-37.
- 10 - COCK T.C.
Acute hemolytic anemia in the neonatal period.
Amer. J. Dis child, 1957, 94, 77-81.
- 11 - CROSBY W.H.
Hereditary non sphérocytic hemolytic anemia.
Blood, 1950, 5, 233-253.
- 12 - CROSBY W.H.
Favism in SARDINIA (New Letter). Blood, 1956,
II, 91-92.
- 13 - DANON D., SHEBA C. and RAMOT B.
The morphology of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient erythrocytes : Electron-microscopic studies. Blood 141 : 229-234.
- 14 - DUCAS J.
Le déficit en glucose-6-phosphate deshydrogenase.
12-16.

- 15 - ELLIS M.A., KIRKMAN H.N.

A colorimetric method. for essay of erythrocytic G. 6 P d. Proceedings of the society of Experimental Biology and Medicine

- 16 - FAIRBANKS V.F. and BEUTLER E.

A simple method for detection of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G. 6 P d Spot Test). Blood 20 : 591-601

- 17 - FESSAS P., DOXIADIS S.A., and VALAES T.

Neonatal jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient infants. British Medical journal 2 : 1359-1361.

- 18 - FRADA G.

Sur la pathogenie de l'hemolyse du favisme. Sang, 1950, 21, 226-229.

- 19 - GARTLER S.M., GANDINI E. and CEPPELLINI R.

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient mutant in a human cell culture. Nature 193 : 602-603.

- 20 - GIRAUD P., BERNARD R., AUBERT J.M.

Les anemies aigus hemolytiques de l'enfance (Période néonatale exceptée). Pédiatrie, 1950, 5, 615-628.

- 21 - GLASS, B.,

The dynamics of racial intermixture. An analysis based on the American Negro. The American Journal of Human Genetics 5 : 1-20.

- 22 - GROSS S.

G. 6 P d activity in hemolytic disease of the newborn. Amer. J. Dis. child., 1961, 102, 591.

- 23 - GROSS R.T., HURWITZ R.E.

A comparative study of the glycolytic and pentose phosphate pathways in red blood cells of newborns, prematures, infants and children (abstract). Amer. J. dis. child, 1957, 94, 487.

- 24 - GROSS R.T., HURWITZ R.E.

The pentose phosphate pathway in human erythrocytes : the relationship between the age of the subject and enzyme activity. Pediatrics, 1958, 22, 453-460.

- 25 - GROSS R.T., MARKS P.A., HURWITZ R.E., BEASLEY J., SUI M.

Studies on the hereditary enzymatic defect in certain drug induced hemolytic anemias. Amer. J. Dis. child., 1958, 96, 437.

- 26 - GRUCHY G. de, SANTAMARIA J.N., PARSON I.C.,
CRAWFORD H.

Non spherocytic congenital hemolytic anemia. Blood, 1960, 16, 1371-97.

- 27 - GRUMBACH M.M., MARKS P.A. and MORISHIMA A.

Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and chromosome polysomy. Lancet i : 1330-1332.

- 28 - HARLEY J.D., MAUER A.M.

Studies on the formation of HEINZ bodies. II - The nature and significance of HEINZ BODIES. BLOOD, 1961, 18, 418-433.

- 29 - HARLEY J.D., ROBIN H.

"Late" Neonatal Jaundice in infants with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient erythrocytes. Australasian Annals of Medecine. II : 148.

- 30 - HOUSTON I.B., BARLOW A.M.

Acute haemolytic anemia and methaemoglobinemia produced by phenacetin. Lancet, 1959, 2, 1062.

- 31 - JANDL J.H., ENGLE L.K., ALLEN D.W.
Oxydative hemolysis and precipitation of hemoglobin. I HEINZ body anemias as an acceleration of red cell aging J. Clin. Invest., 1960, 39, 1818-1836.
- 32 - KAPLAN E., ZUELZER W.W.
Familiale non spherocytic hemolytic anemia. Blood, 1950, 5, 811-824.
- 33 - KELLERMEYER R.W., TALOV A.R. and BREWER G.J.,
CARSON P.E., and ALVING A.S.
Hemolytic effect of therapeutic drugs. The journal of the American Medical Association. 180 : 388-394.
- 34 - KIRKMAN H.N., RILEY H.D.
Congenital non spherocytic hemolytic anemia. Amer. J. Dis. Child. 1962, 102, 313-320.
- 35 - KIRMAN H.N.
Electrophoretic differences of human erythrocytic glucose-6-phosphate dehydrogenase. American journal of Biological Chemistry, 237 : 2364-2370.
- 36 - KOHN S.E.
Acute hemolytic anemia during treatment with sulfanilamide. J.A. med. Ass., 1937, 109, 1005-1006.
- 37 - KORNBERG B., HORECKER B.L.
Glucose-6-phosphate dehydrogenase. In : Methods in enzymology. Ed. by COLOWICK and KAPLAN. I.I. New York, Academic Press, 1955, P. 323.
- 38 - KRAVITZ H., ELEGANT L.D., KAISER E., KAGAN B.
Methemoglobin values in premature and mature infants and children. Amer. J. Dis. Child., 1956, 91, 1-5

- 39 - LARIZZA P., BRUNETTI P., GRIGNANI F.
Enzyme deficiency haemolytic anemia. Lancet,
1960, I, 601.
- 40 - LAURANCE B.
Danger of vit K analogues to newborns. Lancet,
1955, I, 819.
- 41 - MARKS P.A.
A relationship between erythrocytes aging in
vivo and activities of glucose-6-phosphate and
6 phosphogluconic dehydrogenase. J. Clin. Invest.
1957, 36, 913.
- 42 - MARKS P.A., BANKS J., GROSS R.T.
G. 6 P d. thermostability in erythrocytes of
Negroes and caucasians with erythrocyte defi-
ciency of this enzyme. Bioch. Biophys. Acta,
1959, I, 199-202.
- 43 - MOTULSKY A.G.
Metabolic polymorphisms and the role of infection
disease in human evolution. Hum. Biol., 1960,
32, 28-62.
- 44 - MOTULSKY A.G., CROSBY W.H., RAPPORT H.
Hereditary non spherocytic hemolytic disease.
A study of a singular familial hemolytic syndro-
me. Blood 1954, 9, 749-772.
- 45 - MOTULSKY A.G., GIBLETT F., COLEMAN D., CABRIO B.W.,
FINCH C.A.
Life span glucose metabolism and osmotic fragi-
lity of erythrocytes in hereditary spherocytosis
J. Clin. Inv. 1955, 34, 911.

- 46 - NECHELES T. and BEUTLER E.
The effect of triiodothyronine on the oxidative metabolism of erythrocytes : I. Cellular studies. Journal of Clinical Investigation, 38 : 788.
- 47 - NEWTON W.A. JV. and BASS J.C.
Glutathione sensitive chronique non spherocytic hemolytic anemia. American Journal of Diseases of Children, 96 : 501-502
- 48 - OWEN J.A. JV.
Predictive failure of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in sulfonylurea hepatotoxicity. Diabetes 9 : 370-372.
- 49 - PANIZON F.
L'ictère grave du nouveau né associe à une déficience en glucose-6-phosphate deshydrogenase. Etudes neonatales 2 : 167-177.
- 50 - PEARSON H.A.
Erythrocyte G. 6 P d activity related to thyroïde activity. Amer. J. Dis. child. 1960, 100, 622.
- 51 - PITCHER C.S.
Enzyme deficiency in haemolytic disease of the newborn. Lacet, 1960, 2, 979-980.
- 52 - POLONOWSKI M., BOULANGER P., SCHAPIRA G.
Pathologie chimique. Paris, Masson, 1952, 2 vol., 1603 P.
- 53 - RAMOT B., SHEBA C., ADAM A. and ASHKENASI I.
Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient subjects : Enzyme level in saliva. Nature (london) 185 : 931.

- 54 - RAMOT B., SZEINBERG A., ADAM A., SHEBA C., GAFNI D.
A study of subjects with erythrocytes G. 6 P d deficiency : investigation of platelets enzymes.
J. Clin Invest. 1959, 38, 1659-1661.
- 55 - RAPPAPORT F., SCHEN R.J., RABINOVITZ M., EICHORN F.,
RUTENBERG A.
Hemolytic anemia in an ASHKENAZI JEW with an enzymatique defect of the red Cells. ISRAEL md. J., 1959, 18, 259-261.
- 56 - ROOD J.J., VAN, J. VAN de, GENERS-POTGIESTER H.H.
Enzyme deficiency in 2 patients with nonspherocytic hemolytic anemia. NEDERLANDSAH LIDJSEHRIFT VON GENEESKUNDE, 106 : 1217-1220.
- 57 - ROSA J.
Déficit en G. 6 P D et anémies hémolytiques.
Journées Pédiatriques.
- 58 - ROSS J.D., DESFORGES J.F.
Erythrocyte G. 6 P d activity and methemoglobin reduction. J. Lab. Clin. Med. 1959, 54, 450-455.
- 59 - SANSONE G.
Sensitivity to fava beans. Lancet, 1957, 273-295.
- 60 - SHAHIDI T., DIAMOND L.
Enzyme deficiency in erythrocytes in congenital non spherotic anemia. Pediatrics, 1959, 24, 245, 252.
- 61 - SZEJNBERG A., SHEBA C. and ADAM A.
(1958). Storage stability of blood with unstable glutathione. Israel Medical Journal, 17 265-267.
- 62 - TADA K.
Enzymatic anomaly of erythrocytes in congenital nonspherocytic anemia. 2.

63 - TOHOKU

Journal of Experimental Medecine, 75 : 263-269.

64 - TOWNES P.L.

Variant of hereditary methemoglobinemia. American J. Dis. Child., 1961, 102, 515-516.

65 - VARADI S., HURWORTH E.

Heinz Body anemia in the newborn. Brit. Méd. trop. 1957, 37, 703-735.

66 - WALKER D.G., BOWMAN J.E.

Glutathione stability of the erythrocytes in Iranians. Nature, London, 1959, 184, 1325.

67 - WEED R., EBER J., ROTHSTEIN A.

Effects of primaquine and other related compounds on the red blood membrane. J. Clin. Inpest, 1961 Lancet 1960, 2, 835.

68 - ZANNOS L., KATTAMIS C.

G. 6 P d. deficiency in Grèce. Blood, 1961, 18, 24-47.

69 - ZINKHAM W.H., LENHARD R.E., CHILD B.

A deficiency of G. 6 P d. activity in erythrocytes from patients with faviam. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1958, 102, 169-175.

70 - ZINKHAM W.H.

Enzyme studies on lenser from persons with primaquine sensitive erythrocytes. American Journal of Diseases of Children, 100, 525-526.

